

## Альтернативная направленность взаимодействия 1,3-бинуклеофилов с енонами на основе гетероциклических СН-кислот и арилглиоксалией

Чечина Н.В.,\*<sup>а</sup> Замигайло Л.Л.<sup>б</sup><sup>а</sup> Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, пл. Свободы 4, г. Харьков;

тел.: +380577075280; E-mail: nata-cn@mail.ru

<sup>б</sup> ГНУ «НТК «Институт Монокристаллов»» НАНУ, пр. Ленина 60, г. Харьков; тел.: +380573410313;

E-mail: lalilali@mail.ru

С целью получения новых физиологически активных соединений, таких как пиримидиноны, имидазолы и триазолы, предложены и исследованы однореакторные трехкомпонентные конденсации барбитуровых кислот, арилглиоксалией и 1,3-бинуклеофилов (мочевина, тиомочевина). Показано влияние не только силы нуклеофильных агентов различной природы, но и СН-кислотности барбитуровых кислот на альтернативные, а иногда и конкурирующие пути прохождения реакций, что открывает возможность к проведению целенаправленного синтеза новых гетероциклов.

## Введение

Объектами нашего исследования стали 1,3-диметилбарбитуровая и тиобарбитуровая кислоты, физиологическая активность которых широко известна, арилглиоксали и бинуклеофильные реагенты. Барбитуровые кислоты выступают типичными гетероциклическими СН-кислотами ( $pK_a \approx 4$ )<sup>1</sup> и легко вступают в реакцию Кневенегеля с альдегидами и глиоксалями<sup>2</sup> с образованием новых еноновых систем. Двойная связь в этих ненасыщенных кетонах находится под влиянием трёх электроноакцепторных центров: ароильной группы (активация  $\beta$ -положения) и двух амидных групп, активирующих  $\alpha$ -положение экзотического фрагмента, что создаёт интригу при исследовании направленности их взаимодействия с N,S-бинуклеофилами. Нашей группой были проведены как постадийные, так и однореакторные трехкомпонентные конденсации барбитуровых кислот, арилглиоксалией и мочевины, а также предложены возможные механизмы образования продуктов реакций.

## Результаты и обсуждение

Вне зависимости от синтетического подхода, в случае 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (ДМБК), нами были получены исключительно спироимидазолы в реакциях с мочевиной и ее монозамещенными производными. Тогда как реакция

в аналогичных экспериментальных условиях с ТБК приводит в основном к смеси спирана и имидазола. Необходимо отметить, что только в случае  $R' = Me$ , единственным продуктом оказался спиран, тогда как реакция с обычной мочевиной приводит к увеличению количества имидазола по отношению к спиросоединению ( $\approx 2:1$ ).

Ранее нами было описано получение триазолов<sup>3</sup> как альтернатива синтезу Ганча, исходя из барбитуровых кислот, арилглиоксалией и тиомочевины, а также путем постадийного взаимодействия с участием предварительно полученных енонов. Во взаимодействие вводились тиомочевина, ее моно-N-арилзамещенные производные и тиацетамид.

В конденсациях с участием N-метилтиомочевины и ДМБК нам удалось выделить 2 продукта. Исходя из спектральных данных этих соединений и некоторых химических свойств, был сделан вывод об образовании наряду с метиламиноимидазолами также и имидазолимидазолами. Это свидетельствует об участии на стадии нуклеофильного присоединения двух конкурентных реакционных центров: меркапто- и метиламиногруппы, а дальнейшая циклизация приводит к образованию двух продуктов.

Строение всех синтезированных соединений было доказано с помощью ЯМР  $^1H$  и ЯМР  $^{13}C$ , масс-спектров, в некоторых случаях ИК-спектров и NOE-экспериментом.

## Выводы

- 1 Показано, что в трикомпонентной конденсации при участии N-метилтиомочевины, 1,3-диметилбарбитуровой кислоты и арилглиоксалией наблюдается конкуренция реакционных центров на стадии нуклеофильного присоединения, что позволяет получать производные 2-аминометилтиазола и 2-меркаптоимидазола.
- 2 Исследована реакционная способность тиобарбитуровой кислоты в реакции с замещенными мочевиной и арилглиоксалиями. В этом случае можно выделить как индивидуальные

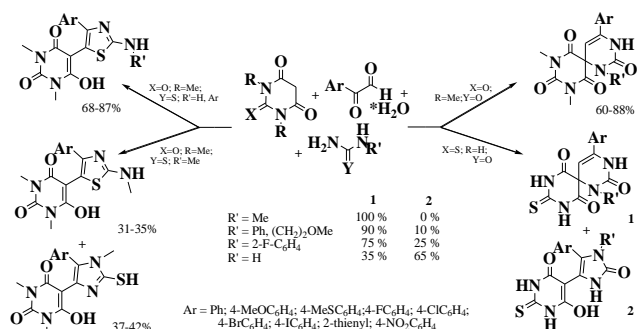


Схема 1

спиропиримидины так и их смеси с имидазолонами.

- 3 Таким образом, присоединение 1,3-(N,S)-бинуклеофильных реагентов к предварительно синтезированным либо промежуточным  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонам происходит по двум различным направлениям за счет более высокой  $\pi$ -дефицитности виниленовой связи по сравнению с халконом. Кроме того, даже такое незначительное различие в СН-кислотности ДМБК и ТБК, влияет на направленность взаимодействия еноновых систем на их основе с бинуклеофилами.

### **Библиографический список**

- 1 Thermodynamics of dissociation of some barbituric acids in aqueous solution / A.G. Briggs, J.E. Sawbridge, P. Tickle [et al.] // J.Chem. Soc. B: Physical Organic. – 1969. – P. 802–804.
- 2 A rapid and facile synthesis of new spiropyrimidines from 5-(2-arylethylidene-2-oxo)-1,3-dimethylpyrimidine-2,4,6-triones / L.L. Gozalishvili, T.V. Beryozkina, I.V. Omelchenko, R.I. Zubatyuk, O.V. Shishkin and N.N. Kolos. // Tetrahedron. 2008. Vol. 64. P. 8759–8765.
- 3 The investigation of 5-(2-oxo-2-arylethyliden)-1,3-dimethylbarbituric and thiobarbituric acids: the reactions with thioureas and thioacetamide // N.N. Kolos, L.L. Zamigajlo, V.I. Musatov. // Himiya Heterocycl. Soed. – 2009. – Vol. 506. – № 8. – P. 1200–1227.
- 4 Kolos N.M., Zamigajlo L., Chechina N. // V International Conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles”, Kharkov, Ukraine. 5<sup>th</sup>-9<sup>th</sup> October, 2009. P. 76.
- 5 Замігайло Л.Л., Чечіна Н.В. // XIII Конференція молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України, Одеса, Україна. 3-5 листопада 2010. С. 8.
- 6 Чечіна Н.В., Замігайло Л.Л. // XIII Конференція молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України, Одеса, Україна. 3-5 листопада 2010. С. 32.